

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 57 761.7

**Anmeldetag:** 10. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE

(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Dihydro-  
pyrone

**IPC:** C 07 C, C 07 D

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 28. Oktober 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

Der Präsident  
Im Auftrag



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Schäfer".



### Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Dihydropyrone

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 5-Hydroxy-3-ketoester, deren Verwendung zur Herstellung von optisch aktiven Dihydropyrone, sowie die Verwendung der Dihydropyrone als Ausgangsverbindungen für die Herstellung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen.

#### Hintergrund der Erfindung

Da sich Enantiomere hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften nur sehr wenig, aber in ihren physiologischen Wirkungen deutlich unterscheiden, ist es für bestimmte Anwendungen von grundsätzlicher Bedeutung, die enantiomeren Formen voneinander getrennt zu erhalten. Dies spielt insbesondere für den Pharmaziebereich eine Rolle. Das Hauptziel ist

15 hierbei die Erzeugung möglichst enantiomerreiner Verbindungen, da ein Enantiomer mit anderen chiralen Verbindungen in unterschiedliche, nicht vorhersehbare Wechselwirkungen treten kann. Die Natur hat hierfür spezielle chirale Katalysatoren, wie Enzyme, entwickelt, die mit hohem Wirkungsgrad enantioselektiv arbeiten. Demgegenüber wird in der präparativen Chemie versucht, stereoselektiv verlaufende Synthesen bereitzustellen, die

20 mit hoher Ausbeute nur zu einem Isomeren hoher optischer Reinheit führen. Dies ist nur in Ausnahmefällen umsetzbar. Eine andere Möglichkeit stellen physikalische Trennmethoden dar, mit denen die erzeugten Enantiomeren getrennt werden können.

Eine häufig eingesetzte Art der Enantiomerentrennung ist die sogenannte Racematspaltung,  
25 d. h. die Zerlegung einer Mischung mit gleichen Anteilen beider Enantiomeren in die optisch aktiven Komponenten. Eines der gängigsten Verfahren zur Enantiomerentrennung ist die chemische Spaltung racemischer Gemische, wobei entweder eine racemische, in die Enantiomeren aufzutrennende Säure mit einer optisch aktiven Base oder eine optisch aktive  
Säure mit einer racemischen Base unter Salzbildung umgesetzt wird. Hierdurch werden  
30 Diastereomere gebildet, die durch unterschiedliche Löslichkeiten voneinander getrennt werden können.

21.10.03

5

So beschreibt beispielsweise die US 4 661 628 ein Verfahren zur Trennung racemischer Mischungen von  $\alpha$ -Naphthylpropionsäuren durch Zugabe eines  $\beta$ -Aminoalkohols, wodurch die gebildeten diastereomeren Amide mit fraktionierter Kristallisation getrennt und anschließend durch Hydrolyse wieder in die optisch aktiven Säuren umgewandelt werden können. Diese Trennung der Enantiomeren ist erforderlich, da nur eines der beiden Isomere antiphlogistische Wirkung zeigt. Es ist international unter dem Namen Naproxen bekannt.

15

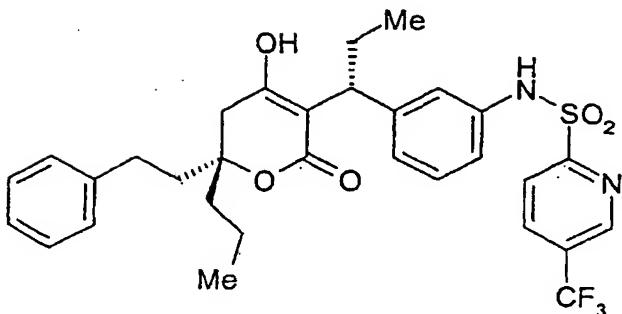
Weiterhin werden bekannte physikalische Verfahren zur Racematspaltung eingesetzt. So werden in der Gaschromatographie, Dünnschichtchromatographie, HPLC, Flüssig-flüssig-Extraktion oder -Verteilung Wechselwirkungen, wie Wasserstoff-Brückenbindungen, Liganden-Austausch und die Bildung von Metall- oder Charge-Transfer-Komplexen, zur Enantiomerentrennung herangezogen. Zur Enantiomerentrennung mit chromatographischen Verfahren werden im allgemeinen optisch aktive Adsorbentien eingesetzt, wobei chirale stationäre oder mobile Phasen Verwendung finden. Ein bekanntes Beispiel stellt die Racematspaltung der Trögerschen Base an Lactose dar.

20

25

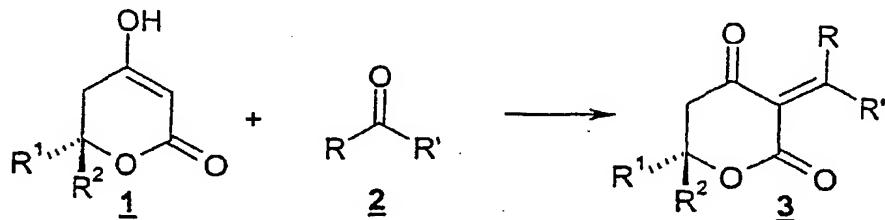
Die Enantiomerentrennung spielt insbesondere im pharmazeutischen Bereich eine wichtige Rolle, wo ganz spezielle Verbindungen von Interesse sind, d.h. nur diejenige der enantiomeren Formen, welche die gewünschte pharmakologische und toxikologische Wirkung aufweist. Beispielsweise stellen die Enantiomeren der 5-Hydroxy-3-ketoester bzw. die daraus erhältlichen 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyrone wichtige Strukturelemente bei einer Vielzahl pharmazeutisch wirksamer Verbindungen dar, wobei die Klasse der 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyron-sulfonamide von besonderer Bedeutung sind, da sie als nicht-peptidische HIV-Protease-Inhibitoren zum Einsatz kommen. Ein besonders wirksames Beispiel für einen potenteren und oral bioverfügbaren HIV-Protease-Inhibitor dieser Substanzklasse ist die Verbindung Tipranavir (PNU-140690), welche die folgende Struktur aufweist:

21.10.03



Diese wie auch andere strukturell ähnliche Verbindungen sind aus dem Stand der Technik bekannt (siehe beispielsweise *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3467-3476).

Ein Schlüsselschritt bei der Synthese der vorstehend genannten, wie auch strukturell ähnlicher Verbindungen, ist die Umsetzung von 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyronen 1 mit geeignet substituierten Carbonylverbindungen 2 zu den Kondensationsprodukten 3, wie dies im nachfolgenden Schema 1 dargestellt ist:



10      **Schema 1**

wobei die Bedeutung der voneinander verschiedenen Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> der Beschreibung der vorliegenden Erfindung zu entnehmen ist. Die Reste R und R' sind variabel und bestimmen sich durch das Substitutionsmuster der jeweiligen Zielverbindungen, wie sie aus dem Stand der Technik hervorgehen.  
15

Ein Weg zur Herstellung bzw. Gewinnung von Enantiomeren der optisch aktiven Dihydro-pyrone ist im Stand der Technik ebenfalls bereits bekannt. So beschreibt die WO 02/068404 A1 ein derartiges Verfahren, worin zunächst geeignete substituierte Carbonylverbindungen mit einem Acetessigsäurederivat in Gegenwart organischer oder anorganischer Basen zu einem racemischen Gemisch von 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyronen umge-

21.10.03  
-4-

setzt werden. Das erhaltene racemische Gemisch wird dann mit einem chiralen Aminoalkohol in die Salze überführt, wobei je nach Wahl des Aminoalkohols die gewünschten Salze der R- oder S-Konfiguration auskristallisiert werden können und das verbleibende Enantiomer in Lösung zurückbleibt.

5

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, in Fortbildung des Standes der Technik ein Verfahren bereitzustellen, welches die Synthese von 1 (B) in hohen Ausbeuten, hoher Enantiomerenreinheit, unter geringst möglichem technischen Aufwand und hoher Raum-Zeit-Ausbeute erlaubt. Dieses Verfahren soll auch in großtechnischem Maßstab umsetzbar, d.h. kostengünstig und daher in wirtschaftlicher Weise durchführbar sein. Ferner soll bei den erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten Verbindungen 1 (B), denen eine zentrale Bedeutung bei der Synthese der vorstehend genannten pharmazeutisch wirksamen Verbindungen zukommt, die in den Ausgangverbindungen enthaltene chirale Information bei der oder den Folgeumsetzungen nicht verloren gehen, sondern in jedem Fall erhalten bleiben, so dass die gewünschten Eigenschaften erzielt werden.

15

#### Beschreibung der Zeichnung

Figur 1 zeigt den schematischen Aufbau eines SMB (Simulated Moving Bed) Systems, welches vorteilhaft zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzt werden kann.

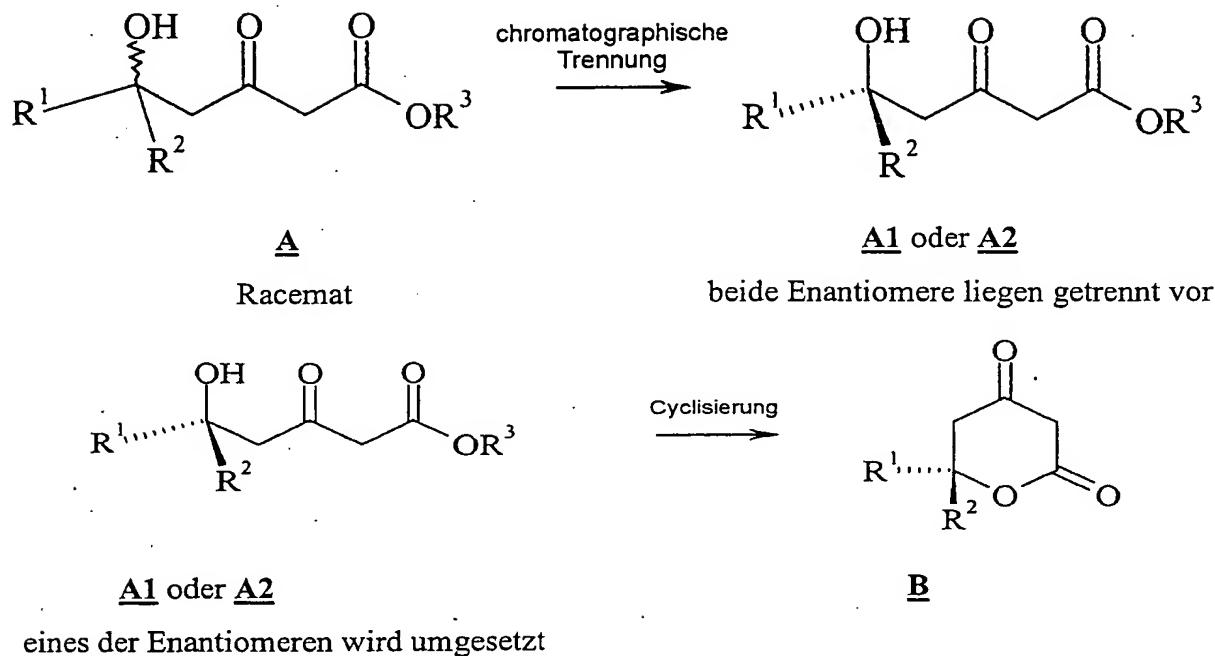
20

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren mit drei Schritten gelöst werden kann, d.h. indem in Schritt (1) ein racemisches Gemisch eines 5-Hydroxyketoesters A hergestellt, dieses Racemat in Schritt (2) chromatographisch an einem chiralen Trägermaterial in die beiden Enantiomeren Formen A1 und A2 aufgetrennt und schließlich in Schritt (3) eine übliche Cyclisierung zum gewünschten chiralen 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyron B durchgeführt wird. Dies ist nachfolgend in Schema 2 dargestellt:

25

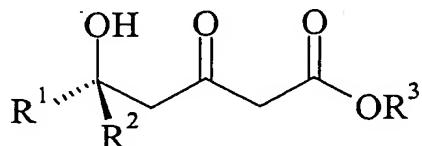
21.10.03



Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf Verbindungen der Formel 10 **1**, **A1**, **A2** oder **B** als Bezugnahme auf die Verbindung in einer optisch aktiven Form zu verstehen. Die jeweilige optisch aktive Form ergibt sich aus der Definition der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>. Racemische Gemische werden, wie bereits vorstehend definiert, mit der Formel **A** bezeichnet. Eine Bezugnahme auf **1** oder **B** schließt ferner die jeweiligen tautomeren Formen mit ein.

15

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven 5-Hydroxy-3-ketoesters der Formel **A1** bzw. **A2**



**A1 oder A2**

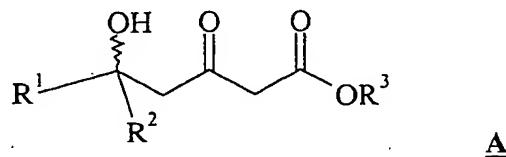
20 oder eines seiner Tautomeren,  
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Rest darstellen, der aus-

21.10.03  
6 -

gewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und CF<sub>3</sub>, wo- bei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig dieselbe Bedeutung haben, und

5 und R<sup>3</sup> einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Haloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen und Trihydrocarblysilyl darstellt;

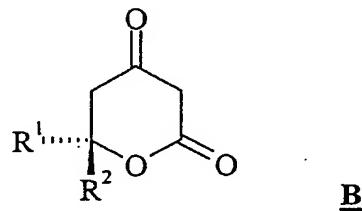
durch Auftrennen eines racemischen Gemisches eines 5-Hydroxy-3-ketoesters der Formel A



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10 in die beiden enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 und A2 mit präparativer Hoch- leistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) über ein chirales Trägermaterial.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein die Verwendung der so hergestellten e- nantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 und A2 zur Herstellung eines optisch aktiven Di- hydropyrons der Formel B



oder eines seiner Tautomeren,

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Rest darstellen, der aus- gewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und CF<sub>3</sub>, wo- bei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig dieselbe Bedeutung haben,

durch Cyclisieren eines der enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 oder A2 entsprechend 25 bekannter Verfahren zu einem optisch aktiven Dihydropyron der Formel B.

21.10.03

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl und Phenylpropyl, gegebenenfalls einfach substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy und CF<sub>3</sub>, mit der Maßgabe, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig dieselbe Bedeutung aufweisen können. Besonders bevorzugt sind für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl, Phenylethyl und Phenylpropyl, von denen Propyl und Phenylethyl ganz besonders bevorzugt sind. Nach einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform stellen oder R<sup>1</sup> Propyl und R<sup>2</sup> 2-Phenylethyl dar.

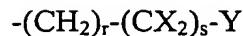
Der Rest R<sup>3</sup> wird vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl und Tri-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-Silyl, wobei Ethyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Ganz besonders bevorzugt stellen R<sup>1</sup> Phenylethyl, R<sup>2</sup> Propyl und R<sup>3</sup> Ethyl oder tert.-Butyl dar.

In der vorliegenden Erfindung sollen unter Alkylgruppen, auch sofern sie Bestandteil anderer Reste sind, wenn nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden werden.

Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 2-Methylpropyl (iso-Butyl), 1-Methylpropyl (sec-Butyl), 1,1-Dimethylethyl (tert.-Butyl). Dabei sind von den Definitionen Propyl und Butyl die jeweiligen isomeren Formen mitumfaßt. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Alkylgruppen auch die gängigen Abkürzungen Me für Methyl, Et für Ethyl, Prop für Propyl und But für Butyl verwendet.

In der vorliegenden Erfindung sollen unter Haloalkylgruppen, auch sofern sie Bestandteil anderer Reste sind, wenn nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Haloalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden werden, bei denen mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt ist. Bevorzugt sind Haloalkylgruppen der Formel

21.10.03



worin

r 0, 1, 2 oder 3 bedeutet, s 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, die Summe (r + s) 1, 2, 3 oder 4 ist, X für Fluor oder Chlor steht, und Y für X oder H steht.

5 Als Beispiele seien folgende halogenierten Kohlenwasserstoffreste genannt: Trifluormethyl, Difluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2,2-Dichlorethyl, 2-Chlorethyl, Pentafluorethyl und 1,1,1-Trifluorprop-2-yl.

Die Cycloalkyl-Gruppe soll erfindungsgemäß für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

15 Alkyloxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, bedeutet im Rahmen der Erfindung eine über ein Sauerstoffatom gebundene, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist die Methoxy-gruppe.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Naphthyl und Phenyl, wobei der Phenylrest besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls werden für Naphthyl Naph und für Phenyl Ph als Abkürzungen verwendet.

25 Unter Aryl-Alkylen oder Alkylen-Aryl werden im Sinne der Erfindung Arylgruppen verstanden, die über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verknüpft sind, wobei die vorstehend genannten Definitionen für Alkylengruppen und Arylgruppen gelten. Erfindungsgemäß bevorzugte Alkylen-Aryl-Gruppen sind, soweit nicht anders definiert, Benzyl, 2-Phenylethyl und 3-Phenylpropyl.

30 Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod;

21.10.03

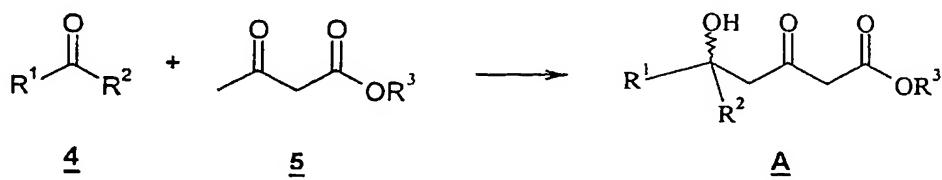
wobei Fluor, Chlor und Brom, soweit nicht anders definiert, bevorzugt sind.

Nachfolgend soll nun das erfindungsgemäße Verfahren anhand der drei Verfahrensschritte im Einzelnen erläutert werden:

5

Verfahrensschritt (1):

Der synthetische Zugang zum racemischen Gemisch eines 5-Hydroxy-3-ketoesters der Formel A erfolgt erfindungsgemäß über eine Aldol-Addition und wird im nachfolgenden Schema 3 veranschaulicht:



10

Schema 3

Hierzu wird eine geeignet substituierte Carbonylverbindung 4, in der die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und die vorstehend genannten Bedeutungen haben, mit einem Acetessigsäurederivat 5, in dem  $\text{R}^3$  einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Haloalkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl-C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylen}$  und Trihydrocarbysilsilyl bedeutet, zum Racemat A umgesetzt.

15

Diese Umsetzung erfolgt in Gegenwart starker organischer oder anorganischer Basen, bevorzugt in Gegenwart starker organischer Basen. Zu starken Basen im Sinne der vorliegenden Erfindung gehören Hydride wie zum Beispiel Natriumhydrid, Kaliumhydrid und Calciumhydrid, Amide wie Lithiumamid oder Natriumamid, organometallische Verbindungen wie zum Beispiel n-Butyllithium, tert-Butyllithium oder Phenyllithium, und Alkalimetallsalze sekundärer Amine wie beispielsweise Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze sekundärer Amine. Bevorzugte Basen dieses Typs sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Natriumhydrid, n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamin, Lithiumdiethylamin, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan oder Lithium-tert.-butylat, bevorzugt Lithiumdiisopropylamin, Lithiumdi-ethylamin, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan, besonders

25

21.10.03  
10

bevorzugt Lithiumdiisopropylamin und Lithiumdiethylamin. Letztgenannte Basen sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach im Stand der Technik bekannten Verfahren synthetisiert werden.

5 Zur erfindungsgemäßen Darstellung des racemischen Gemisches der 5-Hydroxy-3-ketoester A, enthaltend die enantiomeren Verbindungen A1 und A2, wird eine der vorstehend genannten Basen, die entweder *in situ* generiert oder direkt eingesetzt wird, in einem geeigneten organischen Lösemittel, bevorzugt in einem organischen wasserfreien Lösemittel vorgelegt. Als Lösemittel kommen vorzugsweise etherische Lösemittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Methylethylether, Diethylether, tert.-Butyl-methylether (TBME), Dioxan oder andere unpolare organische Lösemittel, wie Toluol, Hexan oder Heptan, in Betracht. Gegebenenfalls können die etherischen Lösemittel auch im Gemisch mit vorstehend genannten unpolaren Lösemitteln Verwendung finden. Die Verwendung der vorstehend genannten etherischen Lösemittel ist hierbei bevorzugt. Besondere Bedeutung kommt den Lösemitteln 15 THF, TBME und Hexan zu. Wenn Gemische eingesetzt werden, handelt es sich vorzugsweise um THF/Hexan oder THF/Toluol.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann es unter Umständen vorteilhaft sein, solche organischen Basen in Gegenwart von komplexierenden Co-Solventien in Einsatz zu bringen. Solche Co-solventien sind beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMPT, DBU und DBN.

Die so erhaltene Lösung wird abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von unter etwa 25 30 °C, bevorzugt unter etwa 0 °C, besonders bevorzugt unter –10 °C. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird die Reaktion in einem Bereich von etwa 20 bis –70 °C, insbesondere von etwa 0 bis –40 °C durchgeführt. Sofern eines der vorstehend genannten Lösemittel bei diesen Temperaturbereichen nicht mehr im flüssigen Aggregatzustand vorliegt, bestimmt sich die tiefstmögliche Reaktionstemperatur, wie für den Fachmann ersichtlich, durch den Fließ- oder Schmelzpunkt des verwendeten Lösemittels. Zur gekühlten Lösung 30 der Base in einem der vorstehend genannten Lösemittel wird anschließend das Acetessigsäurederivat 5, in dem R<sup>3</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen hat, zugegeben.

21.10.03

Nach Zugabe von 5 wird über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten bis 1 h bei konstanter Temperatur gerührt und eine Lösung von 4 in einem der vorstehend genannten Lösemittel, vorzugsweise im selben organischen Lösemittel, in dem die Base gelöst vorliegt, langsam zugetropft.

Pro Mol eingesetzte Verbindung 5 werden mindestens etwa 1,8 Mol Base verwendet. Vorzugsweise liegt das Molverhältnis von der Base zu 5 in einem Bereich von etwa 1,8 : 1 bis 3 : 1, besonders bevorzugt 1,9 : 1 bis 2,5 : 1, insbesondere bei etwa 2 : 1.

Pro Mol eingesetzte Verbindung 4 werden mindestens etwa 0,5 Mol 5 verwendet. Vorzugsweise liegt das Molverhältnis von 4 zu 5 in einem Bereich von etwa 2 : 1 bis 1 : 5, besonders bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 2,5, insbesondere bei etwa 1 : 1,5.

Nach beendeter Zugabe wird entweder bei konstanter oder bei leicht erhöhter Temperatur weitergerührt. Bei Erhöhung der Temperatur wird diese vorzugsweise dennoch unter etwa 20 °C, bevorzugt unter etwa 0 °C, besonders bevorzugt unter etwa -10 °C gehalten. Erfahrungsgemäß ganz besonders bevorzugt wird dann die Temperatur auf einen Bereich von etwa + 20 °C bis - 78 °C eingestellt. Die Reaktionsdauer liegt in der Regel in einem Bereich von etwa 0,5 - 8 h, bevorzugt etwa 1 - 5 h, besonders bevorzugt etwa 1,5 - 3 h.

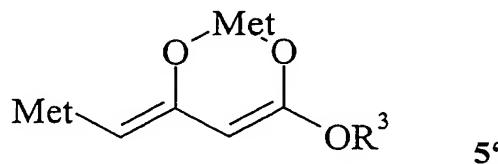
Der Abbruch der Reaktion kann nach im Stand der Technik bekannten Methoden, beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen, wie wässriger Ammoniumchloridlösung, erfolgen. Dabei bilden sich zwei Phasen. Die wässrige Phase wird abgetrennt. Von der verbleibenden organischen Phase wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Aufarbeitung erfolgt im einzelnen analog zu im Stand der Technik bekannten Vorgehensweisen.

Es wird somit das racemische Gemisch A des 5-Hydroxy-3-ketoesters erhalten.

In einem weiteren besonders bevorzugten Verfahren kann die Herstellung des racemischen Gemisches A des 5-Hydroxy-3-ketoesters gemäß des deutschen Patentes DE 101 08 471

21.10.03

C1, deren Offenbarung, insbesondere die des Beispiels 1, durch Bezugnahme hierin inkorporiert wird, durch Umsetzung des Dianions 5' des Acetessigesters 5



wobei Met jeweils unabhängig voneinander ein Alkalimetall bedeutet,

5 mit dem Keton 4 in einem Mikroreaktor hergestellt werden.

Verfahrensschritt (2):

Nach dem Verfahren der Erfindung wird anschließend das aus Schritt (1) erhaltene racemische Gemisch A mit Hilfe der präparativen HPLC über ein chirales Trägermaterial nahezu quantitativ in die beiden enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 und A2 aufgetrennt.

Als HPLC-System (High Performance Liquid Chromatography) kann dabei eine bekannte Anlage eingesetzt werden. Derartige Anlagen sind aus mindestens einer Pumpe mit einem Elutionsmittelvorrat, einem Probenaufgabe-System, mindestens einer Trennsäule, einem Detektor, wie einem UV-Detektor, sowie einem Erfassungssystem aufgebaut. Heutzutage erfolgt die Steuerung derartiger Trennsysteme über Computeranlagen mit geeigneter Software, wodurch die Ventile geöffnet und geschlossen, die Pumpen gestartet und gestoppt und die Sensorenablesung vorgenommen wird. Es werden nicht nur die Parameter eingestellt und überwacht, sondern häufig auch die Auswertung hinsichtlich der Retentionszeiten (qualitative Bestimmung) und der Peak-Flächen (quantitative Bestimmung) mit entsprechender Software durchgeführt. Die HPLC-Technologie ist somit für Serienanalysen mit hohen Präzisionsanforderungen geeignet.

Die Säulen haben in der Regel Innendurchmesser zwischen etwa 1 mm und 3 m, vorzugsweise zwischen 50 mm und 1,5 m und eine Länge zwischen etwa 1 cm und 10 m, sind aus Stahl oder druckfestem Glas und mit einer stationären Phase gepackt.

Bei Verwendung eines HPLC-Systems nach Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Säulen-Innendurchmesser im Bereich von etwa 20 cm bis 150 cm, vorzugsweise

21.10.03  
13

5

von 30 cm bis 120 cm, insbesondere von etwa 35 cm bis etwa 100 cm verwendet, wobei der Einsatz eines chiralen Trägermaterials als stationärer Phase von wesentlicher Bedeutung ist. Das erfindungsgemäß verwendete chirale Trägermaterial basiert auf einem Polysaccharid, das derart chemisch modifiziert wird, dass es optisch aktiv ist. Ein Beispiel hierfür ist, an das Polysaccharid-Grundgerüst ein oder mehrere optisch aktive Reste chemisch zu binden. Besonders bevorzugt wird das Polysaccharid ausgewählt aus Dextrin, Cyclo-dextrin, Stärke, Amylose und Cellulose.

Vorzugsweise verwendete chirale Trägermaterialien sind somit Tris(3,5-dimethyl-phenylcarbamat)-amylose, Tris[(S)- $\alpha$ -methylbenzylcarbamat]-amylose, Tris(3,5-dimethyl-phenylcarbamat)-cellulose, Tris(4-methylbenzoat)-cellulose, Cellulosetriacetat, Cellulosetribenzoat, Tris(phenylcarbamat)-cellulose, Tris(4-chlorphenylcarbamat)-cellulose, Cellulosetrizinnamat und Cellulosetribenzoat, von denen Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-amylose und Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-cellulose ganz besonders bevorzugt sind.

15

Das in der vorliegenden Erfindung verwendete chirale Trägermaterial ermöglicht es, das Racemat nahezu quantitativ in die beiden Enantiomeren aufzutrennen, wobei die chiralen Produkte mit hoher Enantiomerenreinheit über mindestens 95 % e.e. (enantiomer excess, Enantiomerüberschuss), vorzugsweise 96 bis 100 % e.e., insbesondere 98,2 bis 99,9 % e.e. erhalten werden. Daneben zeichnet sich das Trägermaterial durch seine lange Einsatzdauer bei gleichbleibend hoher Qualität aus, da es beispielsweise über Monate in der HPLC-Anlage zur Trennung verwendet werden kann und auch der Einsatz in einer kontinuierlich arbeitenden Anlage ohne weiteres möglich ist.

25

Als mobile Phase (Elutionsmittel oder Laufmittel) wird ein Lösemittel oder ein Lösemittelgemisch eingesetzt. Erfindungsgemäß sind als mobile Phase polare oder unpolare Lösemittel verwendbar. Geeignete organische Lösemittel umfassen beispielsweise Acetonitril, Propionitril, Butyronitril, Methylenechlorid, Chloroform, Hexan, iso-Hexan, Heptan, Methylacetat, Ethylacetat, n-Butylacetat, tert-Butylmethylether, iso-Propanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol, Butanol, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Methylacetat, Ethylacetat, n-Butylacetat und Wasser sowie Gemische hiervon, wobei sich in einem iso-

30

21.10.03  
14 -

kratischen System, d.h. einer Anlage in der nur ein Elutionsmittel eingesetzt wird, insbesondere Ethanol, Methanol, Butanol und iso-Hexan als vorteilhaft erwiesen haben. Besonders bevorzugt werden Gemische aus mindestens zwei Lösemitteln eingesetzt, wobei vorzugsweise ein polares mit einem unpolaren Lösemittel gemischt wird. Beispiele hierfür sind iso- und/oder n-Hexan/Ethanol, iso- und/oder n-Hexan/Methanol und iso- und/oder n-Heptan/Butanol. Das Verhältnis des polaren zum unpolaren Lösemittel hängt von der Polarität des zu trennenden Substrates und des Säulenmaterials ab und liegt in der Regel in einem Bereich von etwa 1:100 (v/v) bis etwa 100:1 (v/v), bevorzugt etwa 10:90 (v/v) bis etwa 90:10 (v/v).

Insbesondere bevorzugt ist der Einsatz von Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-amylose mit dem Eluent Methanol, und von Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-cellulose mit den Eluenten iso-Hexan/Ethanol oder iso-Hexan/Butanol.

Die weiteren Parameter des HPLC-Systems, wie zum Beispiel die Fließraten, Aufgabenmengen, Temperatur, Druck etc. hängen vom jeweils zu trennenden Racemat ab; diese können vom Durchschnittsfachmann anhand weniger orientierender Versuche ohne weiteres ermittelt und für jeden Einzelfall eingestellt und optimiert werden.

Das chromatographische Verfahren von Schritt (2) der Erfindung kann diskontinuierlich oder kontinuierlich geführt werden, wobei letztere Variante aus wirtschaftlichen Gründen bevorzugt ist. Es kann auch eine modifizierte Variante des HPLC-Systems zum Einsatz kommen, wie zum Beispiel die Technologie der SMB-Chromatographie (Simulated Moving Bed Chromatography). Hierbei handelt es sich um ein dem Fachmann bekanntes Konzept, wonach ein kontinuierlicher Gegenstrom zwischen einer mobilen und einer stationären Phase simuliert wird, und hierdurch bei relativ kurzer Laufzeit eine effiziente Trennung erfolgen kann. Dabei werden mehrere nacheinander geschaltete Säulen verwendet, die relativ kurze Längen aufweisen, mit verhältnismäßig kleinen Teilchen gepackt sind und kurze Umschaltzeiten zwischen den einzelnen Säulen haben. Der Zulauf wird kontinuierlich zugeführt und in zwei Produktströme aufgesplittet, mit denen die Trennung durchgeführt wird. Die prinzipiellen Einzelheiten derartiger Systeme sind dem Fachmann bekannt und

bedürfen keiner weiteren Erläuterung.

Nur beispielhaft soll ein möglicher Aufbau eines SMB-Systems nachfolgend anhand der Figur 1 beschrieben werden:

5

Das SMB-System gliedert sich in vier Zonen (I bis IV), wobei 8 Säulen (Nr. 1 bis 8) verwendet werden, von denen immer zwei eine Zone definieren. Zone I stellt den SMB-Abschnitt dar, der zwischen der Zugabe von Eluent (Lösemittel, mobile Phase) und dem Extraktauslaß liegt. Die Zone II schließt sich an den Extrakt auslaß an und endet beim Feedzulauf (Zugabe des zu trennenden Materials). Zone III ist zwischen dem Feedzulauf und dem Raffinatauslaß angeordnet und Zone IV schließt sich an den Raffinatauslaß an und reicht bis zum Eluent-Zulauf. Somit fließt das Eluat von Zone I bis Zone IV. Das Raffinat stellt das gewünschte Enantiomer, das Extrakt das andere Enantiomer dar.

15

Zweckmäßigerweise ist die Fließrate in Zone I ausreichend hoch, damit die mobile Phase in Zone II übertritt, wohingegen die Fließrate in Zone IV niedrig eingestellt wird, damit Raffinat entnommen werden kann.

20

Je nach dem Trennproblem modifiziert man die Anzahl der Durchläufe (Zykluszahl), die Fließrate in den vier Zonen des SMB-Systems (ml/min), die Einlaß und Auslaß-Fließrate (jeweils Eluent, Extrakt, Feed und Raffinat), insgesamt resultierend in einer durchschnittlichen Fließrate des Systems (ml/min), die Konzentration des zu trennenden Gemischs (Feed in g/l), die Durchlaufzeit pro Zyklus (min), den maximalen Druck während der Trennung (bar), die Menge und Art der stationären und mobilen Phase. Es ist dem Fachmann ohne weiteres möglich, die genannten Parameter einzustellen, um eine möglichst hohe Enantiomerenreinheit zu erzielen.

25

Ohne hierauf beschränkt zu sein, ist es erfundungsgemäß besonders vorteilhaft, die Bedingungen bei einem SMB-System in den folgenden Bereichen einzustellen:

30

Anzahl der Säulen: etwa 2 bis 10;

23.10.03  
16

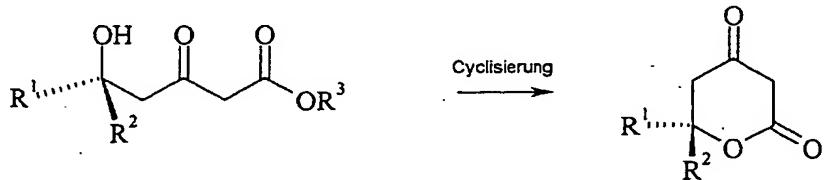
- Säulen-Innendurchmesser: etwa 0,1 bis 300 cm;  
 Säulen-Länge: etwa 1 cm bis 10.000 cm;  
 chirale stationäre Phase: chirales Trägermaterial mit einer Teilchengröße von etwa 3 bis 50 µm;
- 5 mobile Phase: Lösemittel oder Lösemittelgemisch;  
 durchschnittliche Fließrate: etwa 0,1 bis 10.000 ml/min;  
 UV-Detektion: bei etwa 200 bis 300 nm;  
 Temperatur: etwa 20 bis 60 °C;  
 gemessener Druck: etwa 10 bis 50 bar.

Die Produktivität der Anlage ergibt sich dann beispielsweise in g Enantiomer / Tag /kg chiraler stationärer Phase.

Auch mit einer derart aufgebauten SMB-Anlage ist es möglich, im erfindungsgemäßen  
 15 Verfahrensschritt (2) eine Trennung des racemischen Gemisches A in die beiden Enantiomeren A1 und A2 jeweils mit einer Enantiomerenreinheit für das gewünschte Enantiomer von mindestens 98 % e.e., bevorzugt mindestens 99 % e.e., insbesondere über 99,5% e.e. zu erhalten.

20 Verfahrensschritt (3):

Im Anschluß an die Enantiomerentrennung cyclisiert man einen der enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 oder A2 entsprechend bekannter Verfahren zu einem optisch aktiven Dihydropyron der Formel B nach dem Schema 4:



25

A1 oder A2B**Schema 4**

Es handelt sich hierbei um eine intramolekulare Umesterung, d.h. eine Lactonbildung, die

21.10.03

üblicherweise in schwach saurer oder alkalischer Lösung durchgeführt wird. Alkalische Lösungen kommen in erster Linie in Frage, wenn R<sup>3</sup> geradkettiges Alkyl, Haloalkyl oder Benzyl bedeutet. Als Basen können beispielsweise eingesetzt werden: Alkali- und/oder Erdalkalihydroxide, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonate und Ammoniak.

5

Säuren kommen in erster Linie in Frage, wenn R<sup>3</sup> verzweigtes Alkyl oder Trihydrocarbylsilyl bedeutet. Geeignete Säuren sind anorganische Bröstedt-Säuren wie zum Beispiel Flußsäure, Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, Lewis-Säuren wie zum Beispiel Bortrifluorid oder Aluminiumchlorid und organische Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure und Citronensäure.

15

Geeignete Lösungsmittel sind Alkohole wie zum Beispiel Methanol, Ethanol oder Propanol, Ether wie zum Beispiel THF, Dioxan, TBME oder Diethylether, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Hexan, Toluol, Dichlormethan oder Tetrachlormethan und Wasser, beziehungsweise Gemische der genannten Lösungsmittel.

20

Die Umsetzung erfolgt in einfacher Weise durch Zugabe einer entsprechenden Säure oder Base, wonach man für die erforderliche Reaktionszeit, vorzugsweise bei Raumtemperatur, reagieren lässt, zum Beispiel durch entsprechend langes Stehen lassen des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls unter Rühren. Die Aufarbeitung erfolgt in bekannter Weise.

25

Da dies eine dem Fachmann bekannte Reaktion darstellt, erübrigen sich weitere Einzelheiten. Hierzu wird auf die präparativen Beispiele verwiesen.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht daher ohne weiteres den einfachen Zugang zu bislang nur schwer zugänglichen Enantiomeren, wobei dies auch in großtechnischem Maßstab mit ausgezeichneter Kosten/Nutzen-Relation wirtschaftlich möglich wird. Der erfindungsgemäß entwickelte Weg erlaubt darüber hinaus das gewünschte Produkt nicht nur in hohen Ausbeuten, sondern auch mit sehr hoher Enantiomerenreinheit bereitzustellen, so dass dessen Weiterverarbeitung zu einer wichtigen Arzneimittel-Klasse gelingt.

21.10.03

5

Aufgrund der zentralen Bedeutung der optisch aktiven Dihydropyrone als Ausgangsverbindungen für die Synthese optisch aktiver, pharmazeutisch wirksamer Verbindungen, be trifft ein weiterer Aspekt der Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel A, A1 oder A2 zur Herstellung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen. Be vorzugt bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von Verbindungen der Formel A1, worin R<sup>1</sup> 2-Phenylethyl und R<sup>2</sup> Propyl bedeuten, zur Herstellung von Tipranavir.

15

20

25

Die mit der Erfindung verbundenen Vorteile sind vielschichtig. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht den einfachen Zugang zu bislang nur relativ schwer zugänglichen Enantiomeren, wobei dies auch in großtechnischem Maßstab mit ausgezeichneter Produktivität möglich ist. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, das gewünschte Produkt nicht nur in hohen Ausbeuten, sondern auch mit sehr hoher Enantiomerenreinheit bereitzustellen, wobei keine komplizierte stereoselektive Synthese durchgeführt werden muß, sondern über das in einfacher Weise erhältliche racemische Gemisch vorgegangen werden kann. Zwischen den einzelnen Verfahrensschritten sind keine zusätzlichen Reinigungs schritte erforderlich, die Produkte können so wie sie anfallen direkt weiterverarbeitet werden. Es kann im Verfahrensschritt (2) eine Standard-HPLC-Anlage verwendet werden, wobei die chromatographische Trennung kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden kann. Es können auch modifizierte Verfahren, wie die SMB-Chromatographie zum Einsatz kommen, wodurch eine noch bessere Optimierung der chromatographischen Trennung resultiert. Ausgehend vom racemischen Gemisch kann überraschenderweise eine Trennung in die beiden Enantiomeren mit einer Enantiomerenreinheit des gewünschten Enantiomeren über etwa 99,5 % e.e. erreicht werden, wobei dies nicht nur im Labormaß stab, sondern auch auf großindustriellen Anlagen in gewünschtem Umfang funktioniert.

Hierdurch wird der Zugang zu einer Substanzklasse wichtiger Arzneimittel möglich, den nicht-peptidischen HIV-Protease-Inhibitoren, wie Tipranavir, so dass die technische Lehre der Erfindung eine wertvolle Bereicherung für den Pharmaziesektor bedeutet.

21.10.03

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen, welche die erfindungsgemäße Lehre nicht beschränken sollen, im einzelnen beschrieben. Dem Fachmann sind im Rahmen der erfindungsgemäßen Offenbarung weitere Ausführungsbeispiele offensichtlich.

5      **Beispiel 1:**

Die Herstellung des racemischen Gemisches von 5-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-3-oxooctansäureethylester (**1**) wurde folgendermaßen durchgeführt:

10      Ein Gemisch aus 260 ml (2,5 mol) Diethylamin und 500 ml Tetrahydrofuran wurde unter Stickstoff-Begasung bei Raumtemperatur vorgelegt. Es wurde auf -30 °C Innentemperatur abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.000 ml (2,5 mol) n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft. Man rührte 15 min nach und tropfte 158 ml (1,25 mol) Acetessigester zu. Nach nochmaligem 10 min Nachröhren tropfte man eine Gemisch aus 150 g (0,85 mol) 1-Phenyl-3-hexanon und 100 ml THF hinzu. Bei -30 °C wurde noch 2 h nachgerührt. Dann 15      wurde die Reaktionslösung auf 1300 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegieben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase 1x mit 500 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und etwa 300 ml 2N HCl geschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase 1x mit 300 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt. Die organische Phase wurde wieder abgetrennt und im Vakuum eingeengt.

20      Ausbeute: 296 g (> 100% d. Th.; Th.= 260,4 g), NMR: 80%ige Reinheit, MS: MH<sup>+</sup> = 307, (M-H)<sup>-</sup> = 305

25      **Beispiel 2:**

Die Herstellung des racemischen Gemisches von 5-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-3-oxooctansäure-tert.-butylester (**2**) wurde folgendermaßen durchgeführt:

Ein Gemisch aus 260 ml (2,5 mol) Diethylamin, 150 ml (1,25 mol) 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidon (DMPU) und 500 ml THF wurde unter Stickstoff-

21.10.03

5

Begasung vorgelegt. Es wurde auf  $-15^{\circ}\text{C}$  Innentemperatur abgekühlt und bei  $-15$  bis  $-10^{\circ}\text{C}$  1.000 ml (2,5 mol) n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft. Danach wurden bei gleicher Temperatur in 1 Stunde 207 ml (1,25 mol) Acetessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Anschließend tropfte man 150 ml (0,85 mol) einer Lösung aus 1-Phenyl-3-hexanon und 100 ml Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde zu und ließ dann 30 min nachröhren. Danach wurde die gekühlte Reaktionslösung auf 3.000 ml gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung gegeben und anschließend die obere organische Phase abgetrennt. Die wässrige Lösung wurde verworfen und die organische Phase noch mit 3.000 ml 2N Salzsäure und im Anschluß daran mit 3.000 ml Wasser ausgeschüttelt. Dann wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft.

NMR: 88 %-ige Reinheit

### Beispiel 3:

Das racemische Gemisch des 5-Hydroxy-3-ketoethylesters (**1**) von Beispiel 1 wurde über ein SMB-System in die beiden enantiomeren Formen aufgetrennt. Das SMB-System enthielt 8 Säulen mit jeweils 1 cm Innendurchmesser und 10 cm Länge. Die Säulen wurden unter den folgenden Bedingungen gepackt:

chirale stationäre Phase: Chiralpak<sup>®</sup> AD (Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-amylose)

Lösemittel: Isopropanol

Druck: 300 bar

Die Säulen wurden dann mit der mobilen Phase Methanol equilibriert und mit den nachfolgenden Bedingungen getestet:

Probe: 10 µl Trögers Base (1g/l) + TTBB (1,3,5,-tri-tert.-Butylbenzol 97%) (0,7 g/l)

Fließrate: 4 ml/min

Druck: 28 bar

UV-Detektion: 250 nm

T°C: 25°C

21.10.03

Die durchschnittliche Fließrate im System war 279,3 ml/min; es wurden im System 35 bar Druck gemessen.

5 Die Einzelwerte waren: Fließrate<sub>Zone I</sub> = 13,00 ml/min; Fließrate<sub>Extrakt</sub> = 3,9 ml/min; Fließrate<sub>Zone II</sub> = 9,10 ml/min, Fließrate<sub>Feed</sub> = 0,12 ml/min, Fließrate<sub>Zone III</sub> = 9,22 ml/min, Fließrate<sub>Raffinat</sub> = 1,14 ml/min, Fließrate<sub>Zone IV</sub> = 8,08 ml/min, Feed = 100 g/l und  $\Delta T$  (maximal gemessene Temperatur) = 80.

Das gewünschte Enantiomer wurde mit einer Reinheit von 99,40% e.e. erhalten (Raffinat).

Das andere Enantiomer konnte mit einer Reinheit von 96,70% e.e. (Extrakt) isoliert werden.

#### Beispiel 4:

15 Das racemische Gemisch des 5-Hydroxy-3-ketoethylesters (1) von Beispiel 1 wurde über ein SMB-System in die beiden enantiomeren Formen aufgetrennt. Das SMB-System enthielt 8 Säulen mit jeweils 1 cm Innendurchmesser und 10 cm Länge. Die Säulen wurden unter den folgenden Bedingungen gepackt:

20 chirale stationäre Phase: Chiralcel®OD (Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-amylose)  
Lösemittel: Isopropanol  
Druck: 300 bar.

Die Säulen wurden dann mit der mobilen Phase iso-Hexan/Isopropanol 90/10 equilibriert und mit nachfolgenden Bedingungen getestet:

25 Probe: 10 µl TSO (Trimeprazinsulfoxid) (2 g/l) + TTBB (1 g/l)  
Fließrate: 4 ml/min  
Druck: 21 bar  
UV-Detektion: 250 nm  
30 T°C: 25°C

21.10.03

Alle Proben wurden dann mit den folgenden Bedingungen analysiert:

mobile Phase: iso-Hexan/Ethanol 98/2  
 Träger: Chiralcel®OD (10 µm 250\*4,6 mm)  
 Fließrate: 0,5 ml/min  
 5 UV-Detektion: 220 nm  
 Probeninjektion: 10 µl  
 T°C 25°C

Der gemessene Druck betrug 23 bar.

Die Einzelwerte waren: Fließrate<sub>Zone I</sub> = 18,67 ml/min; Fließrate<sub>Extrakt</sub> = 11 ml/min; Fließrate<sub>Zone II</sub> = 7,67 ml/min, Fließrate<sub>Feed</sub> = 0,11 ml/min, Fließrate<sub>Zone III</sub> = 7,78 ml/min, Fließrate<sub>Raffinat</sub> = 1,65 ml/min, Fließrate<sub>Zone IV</sub> = 6,13 ml/min, Feed = 100 g/l, ΔT = 203,5.

Um eine Überladung der Säule zu verhindern, wurde zunächst mit einer 50% niedrigeren  
 15 Feed-Fließrate begonnen.

Das gewünschte Enantiomer wurde mit einer Reinheit von 99,64% e.e. erhalten (Raffinat).

Das andere Enantiomer konnte mit einer Reinheit von 99,15% e.e. (Extrakt) isoliert werden.

### Beispiel 5:

Das racemische Gemisch des 5-Hydroxy-3-ketoethylesters (**1**) von Beispiel 1 wurde über ein SMB-System in die beiden enantiomeren Formen aufgetrennt. Das SMB-System enthielt 8 Säulen mit jeweils 1 cm Innendurchmesser und 10 cm Länge. Die Säulen wurden  
 25 unter den folgenden Bedingungen gepackt:

chirale stationäre Phase: Chiralcel®OD  
 Lösemittel: Isopropanol  
 Druck: 300 bar.

30 Die Säulen wurden dann wie in Beispiel 4 getestet:

21.10.03

Probe:	10 µl TSO (2 g/l) + TTBB (1 g/l)
Fließrate:	4 ml/min
Druck:	21 bar
UV-Detektion:	250 nm
T°C:	25°C

Alle Proben wurden mit den folgenden Bedingungen analysiert:

mobile Phase:	iso-Hexan/Butan-1-ol 90/10
Träger:	Chiralcel® OD (10 µm 250*4,6 mm)
Fließrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	220 nm
Probeninjektion:	10 µl
T°C:	25°C

15

Um eine Überladung der Säule zu verhindern wurde zunächst mit einer niedrigeren Feed-Fließrate begonnen. Bei den Anfangsbedingungen betrug der Druck etwa 15 bar. Die unterschiedlichen Fließraten wurden erhöht, um einen Druck von etwa 21 bar zu erhalten.

20

Die Einzelwerte waren: Fließrate<sub>Zone I</sub> = 19 ml/min; Fließrate<sub>Extrakt</sub> = 10,50 ml/min; Fließrate<sub>Zone II</sub> = 8,50 ml/min, Fließrate<sub>Feed</sub> = 0,09 ml/min, Fließrate<sub>Zone III</sub> = 8,59 ml/min, Fließrate<sub>Raffinat</sub> = 2 ml/min, Fließrate<sub>Zone IV</sub> = 6,59 ml/min, Feed = 100 g/l, ΔT = 121,2 und ΔP(maximal gemessener Druck) = 23.

Das gewünschte Enantiomer wurde mit einer Reinheit von 99,79% e.e. erhalten (Raffinat).

25 Das andere Enantiomer konnte mit einer Reinheit von 99,39% e.e. (Extrakt) isoliert werden.

#### Beispiel 6:

Das racemische Gemisch des 5-Hydroxy-3-keto-tert.-butylesters (**2**) von Beispiel 2 wurde über ein SMB-System in die beiden enantiomeren Formen aufgetrennt. Das SMB-System enthielt 8 Säulen mit 4,8 mm Innendurchmesser und 10 cm Länge. Die Säulen wurden un-

21.10.03

ter den folgenden Bedingungen gepackt:

chirale stationäre Phase: Chiralpak®OD, 20 µm Teilchengröße

Lösemittel: Isopropanol

5 Druck: 300 bar

Die Säulen wurden dann mit der mobilen Phase Isopropanol gespült und mit nachfolgenden Bedingungen getestet:

Probe: TSO (etwa 3g/l) + TTBB (0,5 g/l) in iso-Hexan/Isopropanol  
90/10 – 10 µl eingespritzt

Fließrate: 4 ml/min

UV-Detektion: 250 nm

T°C: 25°C

15 Alle Proben wurden mit den folgenden Bedingungen analysiert:

mobile Phase: iso-Hexan/Ethanol 95/5

Träger: Chiralcel®OD (10 µm 250\*4,6 mm)

T°C: 25°C

20 Die Parameter auf einem SMB-System mit 8 Säulen eines Innendurchmessers von 4,8 mm, Länge 10 cm, 800 g chiraler stationärer Phase bei einer Feed-Konzentration von 90 g/l stellten sich wie folgt dar:

Tabelle 1

Parameter für einen 35 bar Druckabfall	erhaltene Werte
Feed	5,67 ml/min
Extrakt	179,02 ml/min
Raffinat	57,6 ml/min
Eluent	230,86 ml/min

21.10.03

Umschaltzeit	1,64 ml/min
Zone I	464,03 ml/min
Zone II	285,01 ml/min
Zone III	290,77 ml/min
Zone IV	233,17 ml/min
durchschnittliche Fließrate	318,25 ml/min
Extrakt-Reinheit	99,36% e.e.
Raffinat-Reinheit	98,44% e.e.
Lösemittelverbrauch	360,19 l/Tag
Produktivität	493,21 g Enantiomer/kg stationäre Phase/Tag

Das gewünschte Enantiomer wurde demnach mit einer Reinheit von 98,44% e.e. erhalten (Raffinat). Das andere Enantiomer konnte mit einer Reinheit von 99,36% e.e. (Extrakt) isoliert werden.

5

### Beispiel 7:

Die Cyclisierung des aus den Beispielen 3 bis 5 erhaltenen gewünschten Enantiomeren des 5-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-3-oxooctansäureethylesters (**1**) erfolgte folgendermaßen:

- 10 294 g (0,864 mol) des chiralen Ketoesters (**1**) wurden mit einem Gemisch aus 112 g (1,7 mol) KOH (85%ig) und 600 ml Methanol bei Raumtemperatur versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand in 600 ml Wasser aufgenommen. Anschließend wurde 2x mit je 300 ml Toluol extrahiert, die Wasserphase mit 500 ml frischem Toluol versetzt und mit 290 ml 30%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH < 2 eingestellt. Das Produkt ging hierbei in die Toluolphase über. Die saure Wasserphase wurde dann 2x mit je 300 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolphasen wurden noch 3x mit je 300 ml Wasser gegengewaschen und das Toluol im Vakuum abdestilliert.

21.10.03

Ausbeute: 192 g = 85,4% d. Th.

Dann wurde der Rückstand in 580 ml Toluol gelöst und tropfenweise mit 385 ml n-Octan versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann abgesaugt und mit 600 ml  
5 n-Octan/Toluol = 1:1 nachgewaschen. Es wurde über Nacht bei 30°C getrocknet.

Ausbeute 156 g = 69,4% d. Th., Fp. 99-100°C

#### Beispiel 8:

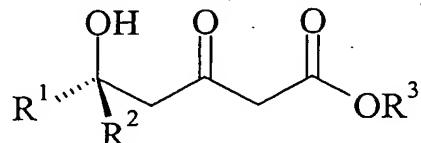
Die Cyclisierung des aus dem Beispiel 6 erhaltenen gewünschten Enantiomeren des 5-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-3-oxooctansäure-tert.-butylesters (2) erfolgte folgendermaßen:

3,3 g (0,01 mol) des chiralen Ketoesters (2) wurden in 15 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde überschüssige Trifluoressigsäure abdestilliert und der Rückstand in 12 ml Toluol aufgenommen. Dazu wurden 8 ml n-Octan gegeben, und man ließ über Nacht röhren. Es fiel ein Öl aus und man dekantierte das überstehende Lösemittel ab. Der Rückstand wurde in 6 ml Toluol gelöst und wieder mit 4 ml n-Octan bis zur Trübung versetzt. Man gab einige Impfkristalle zu und rührte über Nacht, wobei Kristalle ausfielen. Es wurde abgesaugt und mit 5 ml n-Octan/Toluol = 1:1 nachgewaschen und bei 35 °C im Vakuum getrocknet.

21.10.03

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven 5-Hydroxy-3-ketoesters der  
 5 Formel A1 bzw. A2

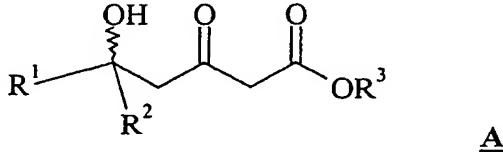
A1 oder A2

oder eines seiner Tautomeren,

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Rest darstellen, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und CF<sub>3</sub>, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig dieselbe Bedeutung haben, und

R<sup>3</sup> einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Haloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen und Trihydrocarbysilyl darstellt,

dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches Gemisch eines 5-Hydroxy-3-ketoesters der Formel A



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in die beiden enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 und A2 mit präparativer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) über ein chirales Trägermaterial auf trennt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man die beiden getrennten enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 und A2 jeweils in einem Enantiomerenüberschuss von mindestens 95 % erhält.

21.10.03

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl und Phenylpropyl, gegebenenfalls mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethyoxy und CF<sub>3</sub>.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und Benzyl

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> 2-Phenylethyl und R<sup>2</sup> Propyl oder R<sup>1</sup> Propyl und R<sup>2</sup> 2-Phenylethyl bedeuten.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> tert.-Butyl oder Ethyl bedeutet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> 2-Phenylethyl, R<sup>2</sup> Propyl und R<sup>3</sup> Ethyl oder tert.-Butyl bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Trägermaterial ein chemisch modifiziertes Polysaccharid verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das chemisch modifizierte Polysaccharid ein Polysaccharid darstellt, das einen oder mehrere optisch aktive Reste chemisch gebunden enthält.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Dextrin, Cyclodextrin, Stärke, Amylose und Cellulose.

11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial ausgewählt wird aus Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-

21.10.03

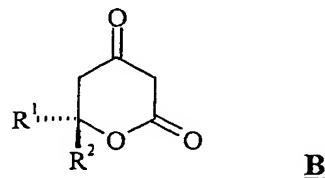
amylose, Tris[(S)- $\alpha$ -methylbenzylcarbamat]-amylose, Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-cellulose; Tris(4-methylbenzoat)-cellulose, Cellulosetriacetat, Cellulosetribenzoat, Tris(phenylcarbamat)-cellulose, Tris(4-chlorophenylcarbamat)-cellulose, Cellulosetrizinamat und Cellulosetribenzoat.

5

12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-amylose oder Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)-cellulose eingesetzt wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die präparative HPLC in Form der SMB (simulated moving bed) Chromatographie eingesetzt wird.

14. Verwendung eines optisch aktiven 5-Hydroxy-3-ketoesters der Formel A1 bzw. A2 hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines optisch aktiven Dihydropyrons der Formel B



oder eines seiner Tautomeren,

20 worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Rest darstellen, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und CF<sub>3</sub>, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig dieselbe Bedeutung haben,  
25 dadurch gekennzeichnet, dass man einen der enantiomeren 5-Hydroxy-3-ketoester A1 oder A2 entsprechend an sich bekannter Verfahren zu einem optisch aktiven Dihydropyron der Formel B cyclisiert.

21.10.03

15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel A1, A2 oder B hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen.

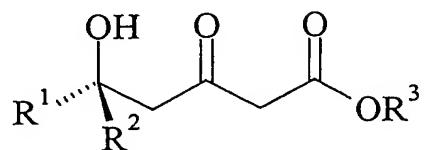
5 16. Verwendung von Verbindungen der Formel A1 oder B, worin R<sup>1</sup> 2-Phenylethyl und R<sup>2</sup> Propyl bedeuten, hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von Tipranavir.

21.10.03

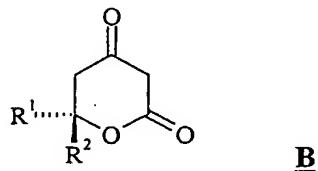
Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 5-Hydroxy-3-ketoester der Formel A1 bzw A2,

A1 oder A2

10 oder eines der Tautomeren davon,  
deren Verwendung zur Herstellung von optisch aktiven Dihydropyronen der Formel B,



sowie die Verwendung der so hergestellten Dihydropyrone der Formel B als Ausgangsverbindungen für die Herstellung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen, insbesondere  
Tipranavir.

Case 1/1433-prio 32 / 32

- 32 -

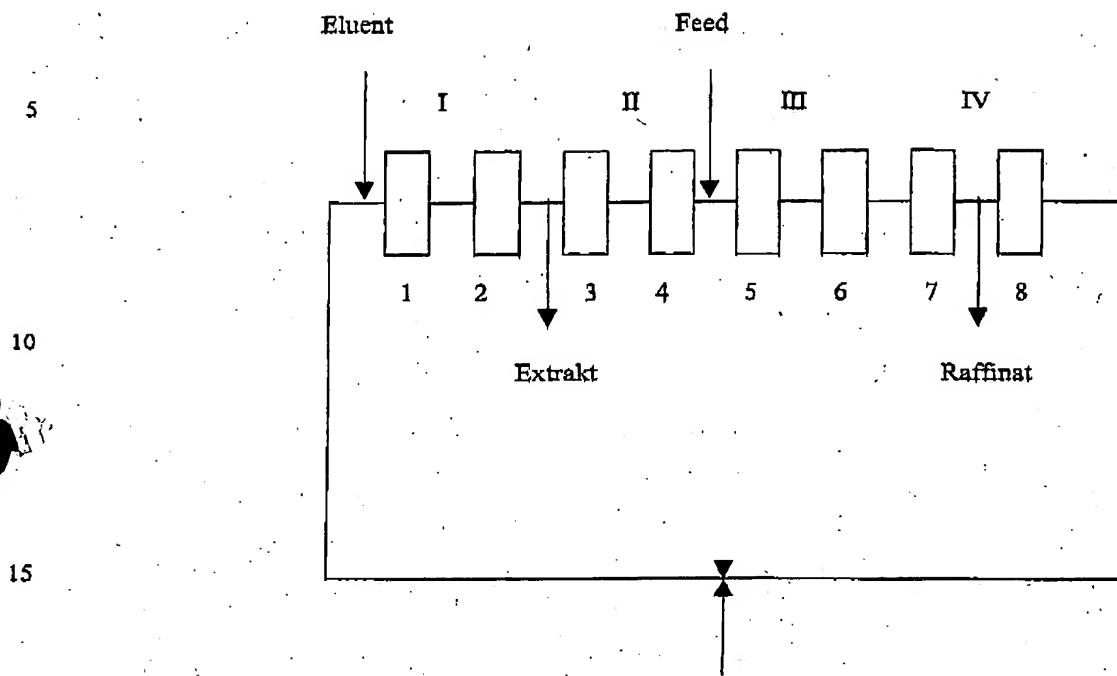


Fig. 1